

ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ЦЕРЕБРАЛЬНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

И. Ю. Ефимова, Т. П. Калашишникова, Ю. Б. Лишманов

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН, Томск

Проведено сцинтиграфическое изучение перфузии головного мозга у пациентов с метаболическим синдромом (МС) с выявлением взаимосвязи параметров суточного мониторинга артериального давления (АД) и результатов перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии головного мозга, а также оценка влияния комбинированной антигипертензивной терапии на церебральный кровоток.

У 24 больных с МС выполняли однофотонную эмиссионную компьютерную томографию головного мозга с ^{99m}Tc-гексаметилпропиламиноксимом и суточное мониторирование АД до и через 6 мес антигипертензивной терапии верапамилом пролонгированного действия в комбинации с индапамидом замедленного высвобождения или эналаприлом. Результаты исследования показали, что у всех больных с МС даже при отсутствии очаговой неврологической симптоматики отмечаются признаки нарушения регионарного мозгового кровотока. При этом наиболее выраженное снижение перфузии у всех обследуемых было выявлено в височных, затылочных и верхних лобных долях. Выявлена взаимосвязь степени ночного снижения диастолического АД с уровнем перфузии в височной области справа ($r = -0,5$; $p = 0,04$), что подтверждает опасность чрезмерного снижения АД у больных с артериальной гипертензией во время сна. Комбинированная антигипертензивная терапия оказывает положительное влияние на церебральную перфузию. При этом терапия верапамилом с эналаприлом оказывает более выраженное антигипертензивное действие, что сопровождается улучшением мозгового кровотока по большему спектру областей, чем при применении комбинации верапамила с индапамидом.

Ключевые слова: однофотонная эмиссионная компьютерная томография, перфузия головного мозга, суточный профиль артериального давления, артериальная гипертензия, метаболический синдром

THE IMPACT OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY ON CEREBRAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

I. Yu. Efimova, T.P. Kalashnikova, Yu.B. Lishmanov

Research Institute of Cardiology, Tomsk

The aim of this work was the scintigraphic study of brain perfusion and the elucidation of the relationship between daily variations of arterial pressure (AP) and the results of single photon emission computed tomography (SPCT) of the brain in patients with metabolic syndrome (MS). The secondary objective was to estimate effect of combined antihypertensive therapy on cerebral circulation. 24 patients with MS underwent SPCT with ^{99m}Tc HMPOA and 24hr AP monitoring before and 6 mo after therapy with long-acting verapamil combined with slow-release indapamide or enalapril. It was shown that all the patients suffered disturbances of regional cerebral blood flow even in the absence of focal neurological symptoms. Perfusion was especially impaired in the temporal, occipital and superior frontal lobes. The degree of the night-time fall in AP was related to the level of perfusion in the right temporal region ($r = -0.5$; $p = 0.04$) which confirms the danger of extreme AD decrease in hypertensives during sleep. Combined antihypertensive therapy has positive influence on cerebral perfusion. Verapamil plus enalapril has more pronounced effect than verapamil plus indapamide on cerebral blood flow in many brain regions.

Key words: single photon emission computed tomography, brain perfusion, circadian profile of arterial pressure, arterial hypertension, metabolic syndrome

В последние 20 лет распространенность метаболического синдрома (МС) неуклонно возрастает во всех группах населения по всему миру и составляет от 10 до 50% в общей популяции [1]. Одним из важнейших звеньев патогенеза этого симптомокомплекса считают артериальную гипертензию (АГ), которая имеет место более чем в половине случаев МС [2]. Известно, что АГ, дислипидемию и гипергликемию рассматривают как основные факторы риска мозгового инсульта [3—5], который у больных с МС в 7 раз выше, чем в популяции. Это связано с существованием у больных с МС дополнительных факторов поражения сосудов головного мозга, помимо изменений, вызванных АГ [6, 7].

Внедрение в клиническую практику современных методов компьютерной визуализации, в том числе магнитно-ядерной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ), позволило неинвазивным способом получать информацию о структурно-функциональном состоянии головного мозга.

Установлено, что уже на ранних стадиях АГ наблюдаются асимптомные структурные изменения головного мозга, характер которых коррелирует с параметрами суточного профиля артериального давления (АД) [8—12]. Функциональной оценке мозгового кровообращения при АГ в рамках МС посвящены единичные исследования, свидетельствующие о нарушении церебральной перфузии [5, 7, 13].

К числу наиболее важных задач медицины на современном этапе следует отнести и адекватное лечение АГ у больных с МС, которое следует начинать еще до формирования необратимых органических изменений [2]. При этом оценка эффективности лечения должна учитывать не только сам факт снижения АД, но и непосредственное влияние терапии на состояние органов-мишеней, в том числе головной мозг [14]. Лишь незначительное число публикаций посвящено вопросам оценки перфузии головного мозга у больных с МС под влиянием антигипертензивных препаратов [5, 15, 16].

Известно, что у 35—70% больных с АГ монотерапия даже самыми мощными препаратами не способна стабилизировать АД на желаемом уровне [17, 18]. Вместе с тем, согласно рекомендациям ВНОК, больным с МС можно назначать комбинированную антигипертензивную терапию сразу после выявления относительно стойкого повышения АД. В то же время исследований, посвященных изучению динамики мозгового кровотока при МС под влиянием различных комбинаций антигипертензивных препаратов, практически не проводилось.

Исходя из сказанного выше, целью настоящего исследования явилось скинтиграфическое изучение перфузии головного мозга у больных с МС, выявление взаимосвязи параметров суточного мониторирования АД (СМАД) и результатов перфузионной ОЭКТ головного мозга, а также оценка влияния комбинированной антигипертензивной терапии на церебральный кровоток.

Материал и методы

В исследование были включены 24 больных (6 мужчин и 18 женщин, средний возраст $50,6 \pm 1,1$ года) с диагнозом МС, установленным по критериям ВНОК (2007). Обязательным критерием включения было наличие АГ. Все больные прошли тщательное клинико-инструментальное обследование, включавшее сбор анамнеза, клиническое наблюдение, электрокардиографию, биохимическое и морфологическое исследование крови, рентгенографию, эхокардиографию, СМАД и перфузионную ОЭКТ головного мозга.

Медицинскими критериями исключения пациентов из исследования явились симптоматические АГ, гипертония «белого халата», тяжелые нарушения функции печени и почек, хронические заболевания в стадии обострения, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, стенозирующий атеросклероз сонных артерий, тромбоэмболия легочной артерии, стенокардия напряжения II—IV функционального класса, нарушения ритма и проводимости, хроническая сердечная недостаточность II—IV функционального класса по NYHA, сахарный диабет и другие эндокринные, психические и онкологические заболевания, беременность и лактация, прием гормональных препаратов, злоупотребление алкоголем, а также отсутствие согласия пациента на проведение исследования.

После «отмывочного» периода (10—14 дней) больных рандомизировали методом случайных чисел на 2 группы, сопоставимые по основным клиническим параметрам. Каждый четный пациент получал внутрь комбинированную терапию: верапамил пролонгированного действия (изоптин СР, Abbot, США) в стартовой дозе 120 мг/сут в 1 прием (средняя суточная доза 240 мг/сут) и индапамид замедленного высвобождения в фиксированной дозе 1,5 мг/сут (1-я группа). Каждому нечетному пациенту назначали верапамил пролонгированного действия в той же дозе и эналаприл методом титрования доз от 5 до 20 мг/сут (средняя суточная доза $12,2 \pm 1,6$ мг/сут; 2-я группа).

Продолжительность терапии составила 24 нед активного лечебного вмешательства подобранными дозами препаратов, после чего повторяли обследование. За целевой уровень АД принимали значение офисного АД менее 140/90 мм рт. ст.

Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц того же возраста (нормотоники с нормальным индексом массы тела без нейроинфекций, черепно-мозговых травм, психических заболеваний и общего наркоза в анамнезе).

СМАД проводили с помощью автоматических осциллометрических систем Spacelabs Medical 90702 (США) и Meditex АВРМ-02 (Венгрия). Запись осуществ-

ляли в автоматическом режиме в течение 24 ч с интервалом 15 мин днем и 30 мин ночью. Ночной период был определен с 23 до 7 ч с корректировкой по дневникам пациентов. При этом учитывали данные, включающие не менее 85% эффективных измерений. После обработки данных СМАД определяли следующие параметры: среднесуточные, среднедневные и средненочные величины систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), пульсового АД (ПАД), двойного произведения (ДП) и ЧСС, вариабельность (В) АД, величину утреннего подъема (ВУП) и скорость утреннего подъема (СУП) АД. «Нагрузку давлением» оценивали по индексу времени (ИВ) и нормированному индексу площади (ИПН). Степень ночного снижения САД и ДАД определяли как разницу между среднедневными и средненочными показателями, выраженную в процентах от среднедневных показателей.

С целью изучения перфузии головного мозга проводили ОЭКТ с ^{99m}Tc -гексаметилпропиленаминоксидом (Ceretec, GE Healthcare, Великобритания). Перфузионную томосцинтиграфию выполняли на двудетекторной гамма-камере Forte (Philips) с использованием параллельных высокоразрешающих коллиматоров. Фотопик соответствовал $140 \pm 10\%$ КэВ. Детекторы гамма-камеры устанавливали под углом 180° по отношению друг к другу; при этом угол вращения составил 360° . Поворот детекторов происходил в автоматическом пошаговом режиме с углом смещения $2,8^\circ$ по нециркулярной орбите с максимальным приближением детекторов к поверхности тела пациента. Запись информации была выполнена в матрицу 128×128 в 128 проекциях с экспозицией 30 с на 1 кадр.

Расчет значений регионарного мозгового кровотока (рМК, в миллилитрах на 100 г в минуту) в передней теменной, задней теменной, верхней лобной, нижней лобной, височной и затылочной областях, производили с использованием трехкомпонентной модели кинетики ^{99m}Tc -гексаметилпропиленаминоксидом, представленной N. Lassen и соавт. [19], в модификации Y. Yonekura и соавт. [20].

Статистическую обработку результатов выполняли при помощи пакета программ Statistica 6,0 for Windows. Рассчитывали среднее значение и ошибку среднего значения ($M \pm m$). Для оценки изменений параметров на фоне лечения внутри одной группы применяли парный непараметрический метод Вилкоксона, при сравнении двух независимых групп между собой использовали U-критерий Манна—Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ связи различных показателей проводили с помощью коэффициентов корреляции Спирмена (R).

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что у всех больных с МС, несмотря на отсутствие очаговой неврологической симптоматики, отмечалось снижение рМК практически во всех регионах головного мозга по сравнению с показателями в контрольной группе (табл. 1). При этом наиболее выраженное снижение перфузии у всех обследуемых было выявлено в височных (на 15% слева и на 17% справа), затылочных (на 13% слева и на 15% справа) и верхних лобных (на 13% с обеих сторон) долях (см. табл. 1). Кроме того, у 50% больных с МС наблюдали уменьшение рМК в задних теменных (на 16% слева и 15% справа) и передних теменных (на 5% слева и на 8% справа) областях.

Выявленные изменения церебральной перфузии могли быть вызваны как минимум тремя факторами, имеющими место при АГ: во-первых, нарушением механизмов регуляции сосудистого тонуса, приводящим к стойкому усилению вазоконстрикции или снижению ва-

Таблица 1. Изменение показателей перфузии головного мозга на фоне терапии верапамилом пролонгированного действия с индапамидом замедленного высвобождения (1-я группа) и эналаприлом (2-я группа) у больных с МС (М + т)

Регион головного мозга	1-я группа (n = 12)		2-я группа (n = 12)		Контрольная группа
	до лечения	через 24 нед	до лечения	через 24 нед	
	рМК, мл на 100 г в минуту				
Нижняя лобная доля справа	50,4 ± 1,4	51,5 ± 2,0	47,0 ± 0,8	50,0 ± 1,8*	50,0 ± 2,0
Нижняя лобная доля слева	50,2 ± 0,8	51,1 ± 1,6	47,8 ± 1,3	49,3 ± 1,4	47,2 ± 1,5
Височная доля справа	47,9 ± 1,4 [^]	48,9 ± 0,8 [^]	44,7 ± 1,2 [^]	50,7 ± 1,1 ^{***^}	54,2 ± 1,2
Височная доля слева	45,8 ± 2,0 [^]	49,0 ± 1,3 [^]	45,3 ± 1,1 [^]	43,8 ± 4,0 [^]	54,8 ± 2,1
Затылочная доля справа	52,6 ± 0,9 [^]	49,4 ± 1,5 [^]	49,1 ± 1,1 [^]	50,1 ± 1,0 [^]	55,1 ± 2,0
Затылочная доля слева	51,1 ± 1,2 [^]	48,7 ± 1,3 [^]	50,9 ± 1,3 [^]	49,6 ± 0,4 [^]	56,0 ± 1,7
Верхняя лобная доля справа	48,5 ± 2,1	48,5 ± 1,7	43,3 ± 0,9 [^]	47,3 ± 1,1 ^{***^}	52,6 ± 2,0
Верхняя лобная доля слева	47,6 ± 1,4 [^]	49,5 ± 1,6	44,4 ± 1,4 [^]	45,8 ± 0,8 [^]	52,9 ± 2,0
Передняя теменная доля справа	46,7 ± 1,4	47,9 ± 1,0	43,3 ± 1,1 [^]	45,9 ± 0,8 ^{**}	48,4 ± 1,7
Передняя теменная доля слева	46,8 ± 1,4	45,7 ± 1,3	44,0 ± 1,0 [^]	44,6 ± 1,1 [^]	48,0 ± 1,1
Задняя теменная доля справа	50,2 ± 1,3 [^]	50,3 ± 2,2	43,8 ± 1,3 [^]	48,6 ± 1,2 ^{***^}	54,3 ± 1,1
Задняя теменная доля слева	48,0 ± 1,0 [^]	47,7 ± 1,7 [^]	41,3 ± 0,8 [^]	46,7 ± 1,3 ^{***^}	52,3 ± 1,4

Примечание. [^] — $p < 0,05$ — по сравнению с показателями в контрольной группе; * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ и *** — $p < 0,001$ — по сравнению с исходными показателями.

зодилатационного ответа [11]; во-вторых, морфологическими изменениями прекапиллярных резистивных сосудов, в том числе гипертрофией их гладкой мускулатуры и накоплением эластических волокон [21]; в-третьих, причиной гипоперфузии может быть уменьшение плотности функционирующих капилляров в пределах данного сосудистого бассейна [10].

Известно, что сочетание АГ с МС приводит к более выраженным нарушениям перфузии головного мозга вплоть до острого нарушения мозгового кровообращения [13]. При этом метаболические изменения способствуют тромбообразованию и нарушению микроциркуляции в жизненно важных органах [22]. Дополнительными факторами поражения мелких церебральных сосудов при МС могут являться автономная невропатия и дисфункция эндотелия сосудов [23].

Так, в ранее опубликованной нами работе показано, что у больных с МС и АГ отмечается более выраженное снижение мозгового кровотока, чем у больных с АГ без метаболических нарушений [24]. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования И. Е. Чазовой и соавт. [13], в котором приводятся данные о том, что при МС наблюдаются более выраженные и обширные по локализации нарушения перфузии головного мозга по сравнению с показателями у больных с АГ без значимых метаболических нарушений, причем выявленные изменения перфузии при МС были сопоставимы с аналогичными нарушениями у больных сахарным диабетом.

Антигипертензивная терапия верапамилом с индапамидом в течение 24 нед приводила к увеличению перфузии головного мозга в височной области слева на 7%, но тем не менее значения рМК в этой области оставались ниже, чем в контрольной группе (см. табл. 1).

Ранее в работах других исследователей было показано, что блокаторы кальциевых каналов, диуретики и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), назначаемые в режиме монотерапии, оказывают позитивное влияние на состояние мозгового кровотока у больных с АГ [5, 25, 26]. Так, по мнению Y. Kuriyama и соавт. [25], блокаторы кальциевых каналов увеличивают мозговой кровоток в результате прямого влияния на церебральные резистивные сосуды,

причем преимущественно на сосуды, находящиеся в состоянии вазоконстрикции. Нельзя исключить в этом плане также легкую антитромбоцитарную активность и протективное действие указанной группы препаратов на эндотелий [27].

В исследованиях В. Dahlof и L. Hansson [26] установлено, что диуретик гидрохлортиазид не оказывает значительного влияния на структурные изменения прекапилляров у больных с АГ [26]. В то же время использование комбинации иАПФ и диуретика индапамида приводит к нормализации сниженной при АГ плотности артериол и капилляров [28].

Комбинация верапамила с эналаприлом улучшала церебральную перфузию по большому спектру исследуемых зон. Так, увеличение рМК мы наблюдали справа в нижней лобной (на 6%), височной (на 13%), верхней лобной (9%), передней теменной (6%) областях и в задних теменных долях с обеих сторон (на 11 и 13% соответственно; см. табл. 1). Во многом это, по-видимому, обусловлено наличием иАПФ в составе терапии у больных 2-й группы. Известно, что препараты указанной фармакологической группы оказывают самостоятельное выраженное органопротективное действие, не зависящее от их антигипертензивного эффекта [29—31], и превосходит все остальные группы антигипертензивных препаратов, что доказано результатами крупных многоцентровых исследований [29, 30].

По данным СМАД, в обеих группах больных исходно наблюдали выраженные нарушения суточного ритма и вариабельности САД, высокие показатели нагрузки давлением (ИВ гипертензии и ИПИ гипертензии) САД и ДАД, склонность к тахикардии, высокое АД (табл. 2).

Следует отметить, что высокая вариабельность АД является независимым фактором риска поражения органов-мишеней (головного мозга, сердца, почек), а высокий уровень ПАД является индикатором повышенной ригидности крупных артериальных сосудов и выступает в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых осложнений [32, 33]. Повышение САД и ПАД самостоятельно может приводить к развитию хронического воспаления в стенке сосудов, способствуя эндотелиальной дисфункции и увеличи-

Таблица 2. Изменение показателей СМАД под влиянием терапии верапамилом пролонгированного действия с индапамидом замедленного высвобождения (1-я группа) и эналаприлом (2-я группа) у больных с МС (M+т)

Показатель	1 группа (n = 12)		2 группа (n = 12)	
	до лечения	через 24 нед	до лечения	через 24 нед
Сутки				
САД, мм рт. ст.	147,3 ± 3,8	129,0 ± 2,7**	141,1 ± 3,3	125,0 ± 4,0**
ДАД мм рт. ст.	91,2 ± 2,1	78,6 ± 2,5**	86,5 ± 2,6	73,7 ± 4,0***
ПАД, мм рт. ст.	56,1 ± 3,8	50,4 ± 2,8*	54,6 ± 2,5	51,3 ± 2,3**
ЧСС в минуту	77,3 ± 2,1	74,1 ± 1,7*	77,6 ± 2,5	69,5 ± 3,3**
ДП, мм рт. ст. · уд/мин	114,2 ± 3,8	96,4 ± 3,3**	110,2 ± 5,0	87,4 ± 5,5***
ИВ САД, %	67,9 ± 6,0	26,1 ± 6,6**	56,2 ± 8,6	25,0 ± 7,1**
ИВ ДАД, %	58,3 ± 6,7	19,4 ± 5,0**	42,9 ± 8,5	15,4 ± 6,5**
ВСАД, мм рт. ст.	15,2 ± 0,7	13,4 ± 0,7	15,2 ± 0,7	12,9 ± 0,4
ВДАД, мм рт. ст.	12,0 ± 0,5	11,2 ± 0,6	16,8 ± 4,4	10,8 ± 0,4***
ИПН САД, мм рт. ст./ч	311,4 ± 57,5	89,1 ± 32,3**	256,9 ± 54,4	79,8 ± 21,3**
ИПН ДАД, мм рт. ст./ч	202,5 ± 25,7	61,7 ± 13,2**	169,2 ± 33,5	53,0 ± 18,4**
ВУП САД, мм рт. ст.	44,1 ± 6,6	43,3 ± 4,4	47,3 ± 3,8	56,9 ± 5,0
ВУП ДАД, мм рт. ст.	33,8 ± 5,0	31,9 ± 3,6	42,3 ± 3,2	43,4 ± 4,3
СУП САД, мм рт. ст./ч	9,8 ± 1,5	9,6 ± 1,0	10,5 ± 0,8	12,6 ± 1,1
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	9,7 ± 1,4	9,1 ± 1,0	12,1 ± 0,9	12,4 ± 1,2
День				
САД, мм рт. ст.	149,3 ± 3,2	130,9 ± 2,8**	143,3 ± 3,5	126,4 ± 4,0***
ДАД мм рт. ст.	92,6 ± 2,2	80,3 ± 2,4**	88,9 ± 2,7	75,2 ± 4,3***
ПАД, мм рт. ст.	56,7 ± 3,5	50,5 ± 2,9*	54,3 ± 2,5	51,2 ± 2,3**
ЧСС, в минуту	79,6 ± 2,3	76,0 ± 1,6*	79,8 ± 2,9	71,1 ± 3,5
ДП, мм рт. ст. · уд/мин	119,0 ± 3,7	100,2 ± 3,2**	115,0 ± 5,5	90,5 ± 6,1#
ИВ САД, %	67,5 ± 5,5	22,3 ± 6,8**	51,4 ± 9,0	20,7 ± 7,5**
ИВ ДАД, %	59,0 ± 7,5	19,5 ± 5,1**	45,0 ± 8,9	16,0 ± 7,4**
ВСАД, мм рт. ст.	13,8 ± 0,7	13,6 ± 0,8	14,3 ± 0,6	12,6 ± 0,5**
ВДАД, мм рт. ст.	11,8 ± 0,5	10,6 ± 0,7	16,3 ± 4,9	10,3 ± 0,4**
ИПН САД, мм рт. ст./ч	208,0 ± 34,4	54,6 ± 24,0**	171,4 ± 42,7	44,8 ± 20,2**
ИПН ДАД, мм рт. ст./ч	134,0 ± 22,4	35,4 ± 8,4**	119,9 ± 25,1	34,0 ± 16,0**
Ночь				
САД, мм рт. ст.	138,3 ± 8,1	119,9 ± 3,3*	130,6 ± 2,9	117,8 ± 3,1*
ДАД мм рт. ст.	83,1 ± 2,8	69,3 ± 3,0**	73,8 ± 2,7	65,2 ± 3,2**
ПАД, мм рт. ст.	55,2 ± 6,4	50,6 ± 3,8	56,8 ± 2,5	52,6 ± 2,7
ЧСС в минуту	64,4 ± 1,7	64,2 ± 2,3	66,4 ± 1,7	60,5 ± 2,2
ДП, мм рт. ст. · уд/мин	89,7 ± 6,4	77,5 ± 3,8	87,2 ± 2,8	71,9 ± 3,6
ИВ САД, %	69,0 ± 11,7	49,6 ± 10,6	79,0 ± 9,1	44,9 ± 7,4*
ИВ ДАД, %	53,4 ± 11,7	17,1 ± 6,2*	31,7 ± 8,6	11,2 ± 8,3*
ВСАД, мм рт. ст.	12,4 ± 1,0	12,6 ± 1,0	11,5 ± 0,7	11,0 ± 0,6
ВДАД, мм рт. ст.	9,5 ± 1,0	8,6 ± 0,8	9,2 ± 0,5	9,7 ± 0,8
ИПН САД, мм рт. ст./ч	103,4 ± 29,8	34,6 ± 10,4**	85,6 ± 15,2	26,9 ± 8,1**
ИПН ДАД, мм рт. ст./ч	68,6 ± 13,3	26,3 ± 5,9*	49,4 ± 10,3	19,1 ± 9,5*
СНС САД, %	8,0 ± 3,6	8,4 ± 1,7	8,7 ± 1,6	6,5 ± 2,8#
СНС ДАД, %	10,0 ± 3,0	13,9 ± 2,1	16,9 ± 1,9	12,7 ± 3,1

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — по сравнению с исходными показателями внутри групп; # — $p < 0,05$ при межгрупповом сравнении; ЧСС — частота сердечных сокращений.

вая риск цереброваскулярных осложнений [33]. Кроме того, полученные нами данные согласуются с результатами исследований L. Grote и соавт. [34], L. Thijs и соавт. [35], которые показали, что одной из существен-

ных особенностей суточного профиля АД у больных с МС является частая встречаемость «non-dippers»- и «night-peakers»-типов с высоким риском развития церебральных осложнений.

По результатам ряда исследований, нарушение суточного ритма АД с недостаточным уровнем его снижения в ночное время является предиктором развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [36]. N. Watanabe и соавт. [37] выявили, что высокое среднее ночное АД и недостаточное снижение ночного АД приводит к развитию ишемических повреждений белого вещества головного мозга, как бессимптомных, так и сопровождающихся транзиторными ишемическими атаками. Наиболее вероятной причиной подобного изменения циркадного ритма АД при метаболических нарушениях считается кардиоваскулярная автономная невропатия.

Через 24 нед терапии целевого систолического АД достигли 66,7% больных 1-й группы и 75,9% больных 2-й группы, целевого диастолического АД — 50,3 и 58,6% соответственно. При этом отмечали статистически значимое снижение основных параметров АД в обеих группах (см. табл. 2). Обращает на себя внимание тот факт, что при использовании обеих комбинаций препаратов не отмечалось статистически значимого изменения циркадного ритма АД при равномерном снижении АД в дневные и ночные часы. Кроме того, не было установлено достоверного влияния терапии на вариабельность АД у пациентов 1-й группы в течение суток и у больных 2-й группы в ночные часы. Однако при использовании комбинации верапамила с эналаприлом наблюдалось снижение этого показателя в дневные часы.

Мы проанализировали зависимость изменений параметров перфузионной ОЭКТ головного мозга и динамики показателей СМАД на фоне антигипертензивной терапии у больных с МС. Корреляционный анализ позволил выявить взаимосвязь степени ночного снижения ДАД с уровнем перфузии в височной области справа ($r = -0,5; p = 0,04$), т. е., чем меньше снижалось ДАД ночью, тем выше был кровоток в исследуемой зоне, что под-

тверждает опасность чрезмерного снижения АД у больных с АГ во время сна. Установлена взаимосвязь между изменением перфузии в исследуемых зонах головного мозга и динамикой показателей СМАД. Так, изменение рМК в височной области справа имело обратную зависимость от изменений ДАД, ИВ ДАД и ИПН ДАД за дневной период ($r = -0,6; p < 0,05$), ПАД в ночное время ($r = -0,5; p = 0,04$) и ДП за сутки и дневное время ($r = -0,5; p < 0,05$). Увеличение перфузии в верхней лобной области справа коррелировало со снижением вариабельности САД днем ($r = -0,5; p = 0,03$) и пульса за ночное время ($r = -0,5; p = 0,04$). Показана взаимосвязь изменений перфузии в височной области слева и скорости утреннего подъема САД ($r = -0,6; p = 0,006$). Изменение рМК в затылочной области справа зависело от динамики ПАД в течение суток ($r = -0,5; p = 0,04$), а изменение перфузии в передней теменной области слева имело связь со снижением ПАД в ночное время ($r = -0,7; p = 0,002$).

Таким образом, по данным перфузионной ОЭКТ головного мозга, у больных с МС даже при отсутствии очаговой неврологической симптоматики отмечаются признаки нарушения рМК. Наличие взаимосвязи степени ночного снижения ДАД с уровнем перфузии в височной области справа подтверждает опасность чрезмерного снижения АД у больных с АГ во время сна. Комбинированная антигипертензивная терапия оказывает положительное влияние на церебральную перфузию. При этом терапия верапамилом с эналаприлом оказывает более выраженное антигипертензивное действие, что сопровождается улучшением мозгового кровотока по большому спектру областей по сравнению с комбинацией верапамила с индапамидом.

Работа выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009—2012 гг.

Сведения об авторах:

Учреждение РАМН НИИ кардиологии СО РАМН

Ефимова Ирина Юрьевна — д-р мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. радионуклидных методов исследования; e-mail: nuclear@cardio.tsu.ru
Калашникова Татьяна Петровна — канд. мед. наук, клинический фармаколог.
Лишманов Юрий Борисович — д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАМН, зам. директора по научно-исследовательской работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cameron A. J., Shaw J. E., Zimmet P. Z. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2004; 33 (2): 351—376.
2. Маколкин В. И. Возможности применения ингибиторов АПФ у больных метаболическим синдромом. *Рус. мед. журн.* 2007; 15 (4): 272—274.
3. Оганов Р. Г., Шальнова С. А., Деев А. Д. Артериальная гипертония и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. *Профилакт. забол. и укреп. здоровья.* 2001; 4: 11—15.
4. Шальнова С. А., Деев А. Д., Оганов Р. Г. и др. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваск. тер. и профилакт.* 2002; 1: 10—15.
5. Мычка В. Б., Масенко В. П., Флегонтова В. П. и др. Метаболические эффекты и органопротективное действие периндоприла у больных с метаболическим синдромом. *Кардиоваск. тер. и профилакт.* 2007; 6 (2): 34—41.
6. Драккина О. М. Кальциевые блокаторы в профилактике инсульта. *Consilium Medicum* 2005; 2: 11—13.
7. Мычка В. Б., Мамырбаева К. М., Масенко В. П. и др. Возможности фиксированной формы комбинации периндоприла с индапамидом в первичной профилактике цереброваскулярных осложнений у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертонией. *Кардиоваск. тер. и профилакт.* 2006; 5 (1): 31—36.
8. Kario K., Matsuo T., Kobayashi H. et al. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. *Hypertension* 1996; 27: 130—135.
9. Kohara K., Igase M., Yinong J. et al. Asymptomatic cerebrovascular damages in essential hypertension in the elderly. *Am. J. Hypertens.* 1997; 10 (8): 829—835.
10. Lip G. Y. H., Gibbs C. R., Beevers D. G. Ambulatory blood pressure monitoring and stroke: more questions than answers. *Stroke* 1998; 29: 1495—1497.
11. Shimada K., Kawamoto A., Matsubayashi K., Ozawa T. Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure. *Hypertension* 1990; 16: 692—699.
12. Shimada K., Kawamoto A., Matsubayashi K. et al. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J. Hypertens.* 1992; 10 (8): 875—878.
13. Чазова И. Е., Мычка В. Б., Мамырбаева К. М. и др. Цереброваскулярные осложнения при метаболическом синдроме: возможные подходы к снижению риска. *Тер. арх.* 2004; 6: 74—80.
14. Мычка В. Б., Чазова И. Е. Метаболический синдром: современные подходы к лечению. *Consilium Medicum* 2006; 8 (9): 66—70.
15. Мычка В. Б., Чазова И. Е., Горностаев В. В., Сергиенко В. Б. Влияние терапии бисопрололом и актовегином на перфузию головного мозга у пациентов с метаболическим синдромом. *Consilium Medicum* 2005; 1, прил.: 16—22.
16. Сергиенко В. Б., Горностаев В. В., Бугрий М. Е. и др. Состояние перфузии головного мозга и миокарда у пациентов с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом при лечении комбинированным препаратом нолипрел. *Кардиология* 2006; 6: 28—36.
17. Carretero O. A., Oparil S. Essential hypertension. Part II: Treatment. *Circulation* 2000; 101: 446—453.
18. Ольбинская Л., Боченков Ю., Железных Е. Фармакотерапия больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом. *Врач* 2001; 4: 19—21.

19. Lassen N. A., Andersen A. R., Friberg L. et al. The retention of [99m-Tc]-d, l, -HMPAO in the human brain after intracarotid bolus injection: A kinetic analysis. *J. Cerebral Blood Flow Metab.* 1988; 8: 13—22.
20. Yoncura Y., Nishizawa S., Mukai T. SPECT with 99m-Tc-d, l-hexamethyl propylene amine oxime (HM-PAO) compared with regional cerebral blood flow measured by PET. Effects of linearization. *J. Cerebral Blood Flow Metab.* 1988; 8: 82—89.
21. Clozel M., Kuhn H., Nefti F. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and of hydralazine on endothelial function in hypertensive rats. *Hypertension* 1990; 16: 532—540.
22. Орлов С. В., Домашенко М. А., Костырева М. В. и др. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическими инсультами на фоне метаболического синдрома. *Клин. мед.* 2007; 1: 40—43.
23. Lind L., Grantsam S., Millgard J. Endothelium-dependent vasodilatation in hypertension. *Blood Pressure.* 2000; 9: 4—15.
24. Лишманов Ю. Б., Ефимова Н. Ю., Чернов В. И. и др. Нарушения церебральной перфузии как патогенетическое звено когнитивной дисфункции у больных эссенциальной гипертензией и пациентов с метаболическим синдромом. *Сиб. мед. журн.* 2010; 1 (25): 6—9.
25. Kuriyama Y., Hashimoto H., Nagatsuka K. et al Effects of dihydropyridines on cerebral blood vessels. *J. Hypertens. Suppl.* 1993; 11 (6): 9—12.
26. Dahlof B., Hansson L. The influence of antihypertensive therapy on the structural arteriolar changes in essential hypertension: different effects of enalapril and hydrochlorothiazide. *J. Intern. Med.* 1993; 234: 271—279.
27. Nyrop M., Zweifler A. J. Platelet aggregation in hypertension and the effects of antihypertensive treatment. *J. Hypertens.* 1988; 6 (4): 263—269.
28. Levy B. I., Ambrosio G., Pries A. R., Struijker-Boudier H. A. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation* 2001; 104 (6): 735—740.
29. Estasio R. O., Jeffers B. W., Hiatt W. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. ABCD Study. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 645—652.
30. Tatti P., Pahor M., Byington R. P. et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabet. Care* 1998; 21(4): 597—603.
31. Шестакова М. В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия: каковы препараты первого ряда выбора? *Consilium Medicum* 2005; 1: 12—16.
32. Verdecchia P., Reboldi G. P., Angeli F. et al. Circadian rhythm of pulse pressure in hypertension: prognostic implications. *J. Hypertens.* 2003; 21 (Suppl. 4): 220.
33. Ghiadoni L., Panichi V., Versari D. et al. Markers of inflammation, endothelial function and blood pressure in untreated essential hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2003; 21 (Suppl. 4): 122.
34. Grote L., Mayer J., Penzel T. et al. Nocturnal hypertension and cardiovascular risk: consequences for diagnosis and treatment. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1994; 24 (Suppl. 2): 26—38.
35. Thijs L., Staessen J., O'Brien E. et al. The ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: results from an international database. *Netherl. J. Med.* 1995; 46 (2): 106—114.
36. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C. et al. Altered circadian blood pressure profile and prognosis. *Blood Press. Monitor.* 1997; 2: 347—352.
37. Watanabe N., Imai Y., Nagai K. Nocturnal blood pressure and silent cerebrovascular lesions in elderly Japanese. *Stroke* 1996; 27: 1319—1327.

Поступила 28.07.11

© С. АЗИМОВА, А. ДУСТОВ, 2012
УДК 616.36-002.2-022.6-036.1

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В В ТАДЖИКИСТАНЕ

С. Азимова, А. Дустов

Институт гастроэнтерологии Академии медицинских наук; Министерство здравоохранения Республики Таджикистан

У 12 (63%) больных с генотипом А вируса гепатита В (HBV) и у 4 (50%) больных с генотипом D выявлен HbeAg-негативный фенотип HBV. Лишь у одного больного с генотипом С отмечен HbeAg-негативный фенотип HBV. У одного больного с генотипом D наблюдали более легкое течение гепатита и прогрессирование цирроза печени. Клиническая картина хронического гепатита (ХГ) во многом определялась генотипом HBV. При этом выявлено, что у больных ХГ, инфицированных HBV генотипа D и С, заболевание имеет более мягкое течение. У этих больных отмечалось более редкое и в более поздние сроки формирование цирроза печени. В то же время у больных, инфицированных HBV генотипом А, наблюдалось более агрессивное течение ХГ с более ранними сроками формирования цирроза печени.

Ключевые слова: хронический гепатит, вирус В, клиника, диагностика, мутация, генотип

PECULIARITIES OF THE CLINICAL COURSE OF VIRAL HEPATITIS B IN TADZHIKISTAN

S. Azimova, A. Dustov

Institute of Gerontology, Tadjikistan

12 (53%) patients with genotype A and 4 (50%) with genotype D of hepatitis virus B (HBV) had HbeAg-negative phenotype of HBV. Patients with genotypes C and D were characterized by a milder clinical course of hepatitis; liver cirrhosis progressed only in one of them. Patients infected with HBC of genotype A suffered more severe condition and earlier development of cirrhosis.

Key words: chronic hepatitis, B virus, clinical features, diagnostics, mutation, genotype

Активное изучение генотипов вируса гепатита В (HBV) началось в конце 80-х годов прошлого века, после того как была установлена структура генома вируса [1]. В настоящее время известно 8 основных генотипов HBV, обозначаемых буквами от А до Н [2,3]. Генотипы HBV являются вариантами вируса, отличающимися друг от друга последовательностью аминокислотной цепи в геноме [1]. Дальнейшее таксономическое определение предусматривает

деление генотипов на субгенотипы, имеющие более 4%, но менее 8% различий в аминокислотной структуре генома [4]. Генотипы Е, G и Н не имеют субгенотипов.

Генотипам HBV свойственно географическое распределение [5—8]. В частности, в странах Юго-Восточной Азии преобладают генотипы В и С, в странах Северной Европы — генотип А, особенно субгенотип А2. В средиземноморских странах главным образом встречается